DAS VERHALTEN DER LIPIDE BEI KÜNSTLICH ERZEUGTER AKUTER PANKREATITIS

Ein experimenteller Beitrag

von

Gerhard Herzog

aus

Lauf an der Pegnitz

1974

1975 M 66

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

DAS VERHALTEN DER LIPIDE BEI KÜNSTLICH ERZEUGTER AKUTER PANKREATITIS

Ein experimenteller Beitrag

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Gerhard Herzog
aus
Lauf an der Pegnitz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Priv.-Doz. Dr. B. Husemann

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. September 1974

I N H A L T S A N G A B E

	Seite
A. EINLEITUNG	4
B. METHODIK UND MATERIAL	5
I. Versuchseinteilung	5
II. Versuchsablauf	5
1) OP-Bericht	5
2) postoperative Kontrolle	6
3) Sektion und Histologie	6
4) Meßgrößen	6
5) Reagenzien	7
C. ERGEBNISSE	8
I. Gruppe I	8
1) Zur Überlebenszeit und Histologie	8
2) Gesamtlipide	9
3) Cholesterin	10
4) Neutralfett	11
5) unveresterte Fettsäuren	12
II. Gruppe II	14
1) Zur Überlebenszeit und Histologie	14
2) Gesamtlipide	15
3) Cholesterin	17
4) Neutralfett	19
5) unveresterte Fettsäuren	21

Seite

D. DISKUSSION 23

I. Gruppe I 23

1) Operationstag 23

2) Die Tage nach der Operation bis zum Tode 23

II. Gruppe II 26

1) Operationstag 26

2) Die postoperativen Tage 27

E. ZUSAMMENFASSUNG 30

Literatur 32

Danksagung 35

Lebenslauf 36

Pathogenese und Stoffwechseländerungen der akuten Pankreatitis werden gegenwärtig lebhaft erörtert, ist doch die Mortalität dieser Entzündung trotz Verbesserungen in Diagnostik und Therapie noch dramatisch hoch: bis zu 20 %.

Zwar sind Beobachtungen von CLAUDE BERNARD (1856) und OPIE (1901), Obstruktionen im Gangsystem und Reflux von Galle ins Pankreas seien auslösende Momente einer akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung, wiederholt verworfen worden; sie gelten aber heute noch zu 40 % als mechanische Pathogenese.

Diese Arbeit ist ein Beitrag zum angesprochenen Problemkreis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41540301_0012

B. METHODIK UND MATERIAL

I. VERSUCHSEINTEILUNG

Ziel dieser Arbeit war es, im Tierexperiment eine akute Pankreatitis bzw. Zwischenformen einer Pankreasentzündung zu bewirken und mögliche Veränderungen im Fettstoffwechsel während der Überlebenszeit festzuhalten.

Eine akute Entzündung gedachte man auf zwei Wegen zu erreichen: einmal durch die Ligatur des Pankreashauptganges, zum anderen durch das gleiche Vorgehen mit zusätzlicher Galleinstillation.

Im ersten Modellfall (Gruppe I) imitierte man die Pankreasgangblockade, wie sie beim Menschen durch Lumeneinengung (Pankreaskopf-Carcinom) oder durch entzündliche Vorgänge im Ductus-System entstehen und zur Ursache einer Pankreatitis werden kann.

In der zweiten Versuchsserie (Gruppe II) ahmte man am Tiermodell eine Papillenstenose beim Menschen nach. Münden nämlich Gallen- und Pankreasgänge gemeinsam, wird bei Papillensteinen, Sphinkterspasmen oder Sphinkterfibrose ein pankreo-biliärer Reflux als Grund einer Bauchspeicheldrüsenentzündung diskutiert.

Als Versuchstiere dienten 16 Hunde, meistenteils Schäferhunde mit einem durchschnittlichen Gewicht von 29,7 kg und einem Durchschnittsalter von 2,8 Jahren.
Die Gruppe I umfaßte neun, die Gruppe II sieben Hunde.

II. VERSUCHSABLAUF

1) OP-Bericht

Unmittelbar vor dem operativen Eingriff erfolgte die erste Blutentnahme (Nüchternblut), um über das praeoperative Niveau des Stoffwechsels Aufschluß zu erhalten.

Die Operation in kurzer Skizze:

Praemedikation: Atropin (1*) - Intubationsnarkose mit Trapanal (2*) - Infusionen: Makrodex (3*) oder Haemaccel (4*) - Bauchhöhleneröffnung - Aufspüren des Pankreashauptganges - Ligatur (bei Gruppe II nach Einspritzung von 4 ml Galle) - schichtweiser Bauchdeckenverschluß - postoperative Blutentnahme

2) Postoperative Kontrolle

Die Hunde wurden überwacht durch
- Registrierung des Tierverhaltens (Reaktionen wie Erbrechen) mit protokollarischer Aufzeichnung
- tägliche Blutentnahmen, somit die
- Überprüfung der Stoffwechsellage
- BKS
- ggf. Schmerzbekämpfung mit Novalgin (5*) und Valium (6*)

3) Sektion und Histologie

Nach dem Tode prüfte man
- makroskopisch durch Sektion:
Eröffnung des Situs - Kontrolle der OP-Narbe - Peritonealverhältnisse - Pankreasbefund (haemorrhagische Infiltrationen etc.) - Längsschlitzung des Duodenums: Ansicht der Papillen - Zustand des gesamten Darmes (Blähung usw.) - Darminhalt: Blut, Kot, Galle - Beurteilung der übrigen Organe.

- mikroskopisch durch Entnahme von Pankreasgewebe:
Histologie der drei Drüsenteile Caput, Corpus, Cauda.

4) Meßgrößen

Vier Parameter des Fettstoffwechsels wurden in photometrischen Messungen (Photometer: ZEISS ELKO II) erfaßt:

Gesamtlipide, Cholesterin, Neutralfett, unveresterte Fettsäuren (FFS).

1* Dr. Thilo KG Dortmund
2* Promonta Gmbh Hamburg
3* Knoll AG Ludwigshafen
4* Behringwerke AG Marburg (Lahn)
5* Farbwerke Hoechst AG Frankfurt
6* Farbwerke Hoechst AG Frankfurt

a) Die Höhe der Gesamtlipide wird von der Menge der Blutfette: Gesamt-Cholesterin, Phosphatide (Phospholipoide) und Neutralfett (Triglyceride) bestimmt.
Normalwerte: 400-1000 mg Gesamtlipide/100 ml Serum (1)

b) Die Cholesterin-Messung umfaßt die Konzentration des Gesamt-Cholesterins und des veresterten Cholesterins im Serum.
Normalwerte: Gesamt-Cholesterin: 180-250 mg/100 ml Serum (2)

c) Bei der Triglycerid-Messung wird die Konzentration des Gesamt-Glycerins im Serum bestimmt.
Normalwerte: Neutralfett: 74-172 mg/100 ml Serum (3)

d) Die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren umfaßt die Konzentration der freien, an Albumin gebundenen Fettsäuren im Serum.
Normalwerte: FFS: 0,09-0,6 mVal/1000 ml Serum (4)

5) Reagenzien

Alle vier Untersuchungen erfolgten mit Biochemica-Testkombinationen der BOEHRINGER MANNHEIM GMBH.

Die Meßprinzipien können in den eigens hierzu edierten Testfibeln dieser Firma eingesehen werden.
Es darf lediglich Grundlegendes erwähnt werden:
Neutralfett wurde durch enzymatische Nachweismethodik über den Glycerin-Gehalt (in $NAD^+/NADH^+$abhängiger Reaktion) bestimmt.
Die drei anderen Serumgrößen Gesamtlipide, Cholesterin und freie Fettsäuren belegte man durch Messung gegen Leerwert bei gleichzeitig mitgeführtem Standard.

C. E R G E B N I S S E

Um ein Gesamtbild des beobachteten Fettstoffwechsels zu zeichnen, wurden die sich zeitlich entsprechenden Einzelwerte addiert und arithmetisch gemittelt. Alle postoperativen Werte bezog man prozentual auf die gemittelten praeoperativen Ausgangsgrößen.
Gesondert faßte man die unmittelbar vor dem Tode gewonnenen Ergebnisse als praefinale Werte zusammen.

Erklärungen zu den Tabellen und graphischen Abbildungen:

O = praeoperativer Wert (= Ausgangsgröße)
a = Wert am Ende des operativen Eingriffs
b = Blutentnahme drei Stunden post operationem
(nur Gruppe I)
1,2,... = Werte aufeinanderfolgender postoperativer Tage
prf = praefinale Werte
+/-...% = prozentuale Abweichung der einzelnen Werte
vom Ausgangswert

I. GRUPPE I: LIGATUR DES PANKREASHAUPTGANGES

1) Zur Überlebenszeit und Histologie

Bei der Gruppe I (9 Hunde) beobachtete man nach Ligatur des Ductus pancreaticus major eine durchschnittliche Überlebenszeit von 5 Tagen (ohne Hunde B, H, I). Bei einem Hund (F) betrug die Zeitspanne Operation-Finale nur 1 Tag, beim Hund D 10 Tage.
Dementsprechend waren die histologischen Organbefunde:
Das Pankreas des Hundes F bot das Bild einer akut nekrotisierenden Pankreatitis, während die feingewebliche Untersuchung der Hunde B, H und I ohne Hinweis auf pathologische Pankreasveränderungen blieb. Alle anderen Tiere jedoch zeigten Nekrosen im Pankreasparenchym und umliegenden Fettgewebe, vergesellschaftet mit massivem Ödem und deutlichen Entzündungszeichen.

2) Gesamtlipide

	0	a	b	1	2	3	4	5	6	7	8	prf
A	373	383	345	438								——
C	638	375	399	688								738
D	478	413	472	541	554	603	——	——	522	——	565	477
E	492	418	385	479	479	529						588
F	604	474	597									899
G	374	339	320	389	409	384						466

Tabelle 1: Gesamtlipidwerte in mg/100 ml Serum

	0	a	b	1	2	3	4	5	6	7	8	prf
%	0	-10,2	-8,3	3,3	3,1	4,7	——	——	8,3	——	17,2	31,4

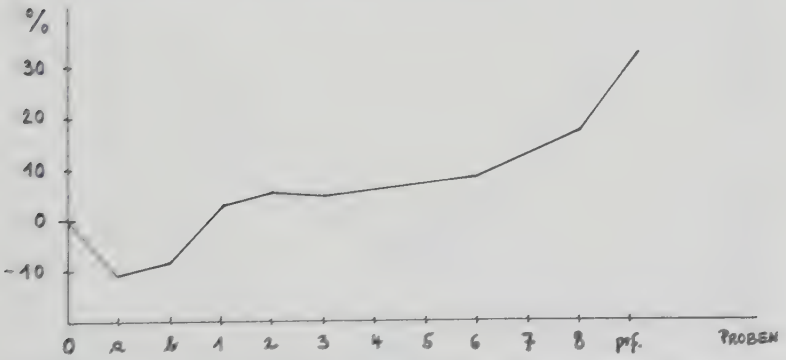


Abbildung 1: prozentuales Verhalten der Gesamtlipidkonzentration

Die gegenüber der praeoperativen Ausgangsbasis negative Bilanz am OP-Tag wird bereits am ersten postoperativen Tag ausgeglichen. Es imponiert der Anstieg zum praefinalen Wert: +31,4 %.

3) Cholesterin

	0	a	b	1	2	3	4	5	6	7	8	prf
A	98,0	95,6	80,0	106,1								130,0
C	157,2	145,1	133,7	175,5								182,0
D	82,8	83,2	87,0	88,8	——	——	116,0	——	——	131,1	147,5	160,5
E	85,3	76,7	68,5	86,9								117,6
F	150,8	143,5	156,3									269,8
G	84,5	71,8	75,4	90,0								103,5

Tabelle 2: Cholesterinwerte in mg/100 ml Serum

	0	a	b	1	2	3	4	5	6	7	8	prf
%	0	-6,6	-8,8	-0,6	——	——	5,7	——	——	19,5	34,4	46,3

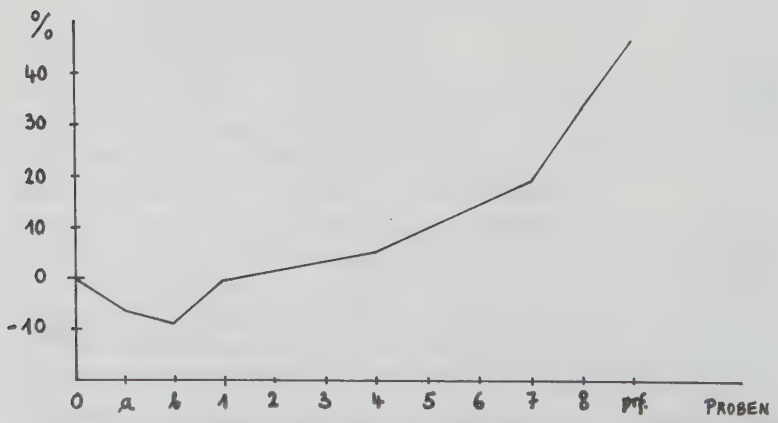


Abbildung 2: prozentuales Verhalten der Cholesterinkonzentration

Die Gesamtlipide und das Cholesterin zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf. Der Anstieg zum praefinalen Wert beträgt 46,3 %.

4) Neutralfett

	0	a	b	1	2	3	4	5	6	7	8	prf
A	74,5	88,8	78,8	88,8								88,8
C	61,5	32,9	58,7									——
D	22,9	25,8	23,7	51,6	50,2	88,7	——	——	——	——	——	1303
E	14,3	15,7	21,5	11,9	34,4	14,4						35,8
F	121,8	117,4	134,5									1704
G	71,6	71,6	71,6	85,8	95,1	71,6	71,2	85,8				1302

Tabelle 3: Triglyceridwerte in mg/100 ml Serum

	0	a	b	1	2	3	4	5	6	7	8	prf
%	o	-4,o	6,o	-2,7	-2,o	-4,8	16,5	4o,4	——	——	——	81,9

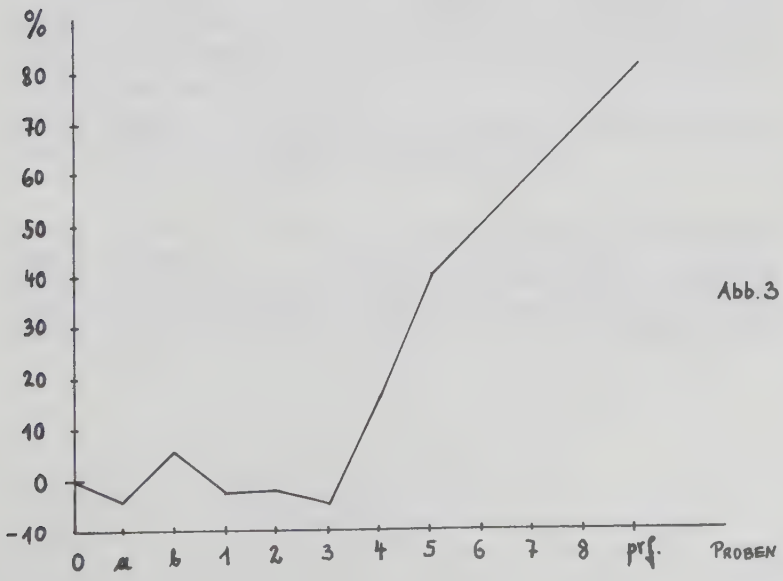


Abb. 3

Abbildung 3: prozentuales Verhalten der Neutralfettkonzentration

Der Triglyceridspiegel ist während der ersten drei Tage nach der Operation annähernd konstant. Er steigt dann deutlich an: praefinal +81,9 %.

5) unveresterte Fettsäuren

	0	a	b	1	2	3	4	5	6	7	8	prf
A	0,632	0,758	0,807	1,053								1,206
C	0,641	0,644	0,882	1,122	1,375							1,035
D	0,662	0,677	0,665	1,068	0,989	1,248	1,289	1,062	1,098	——	——	——
E	0,557	0,602	0,682	0,694	0,790	1,333						1,225
F	0,925	1,318	1,165									2,068
G	0,378	0,552	0,641	1,329	0,844	0,715	0,803					0,494

Tabelle 4: Werte der unveresterten Fettsäuren in mVal/1000 ml Serum

	0	a	b	1	2	3	4	5	6	7	8	prf
%	o	19,9	27,6	66,6	58,6	73,4	64,7	68,o	73,4	——	——	9o,8

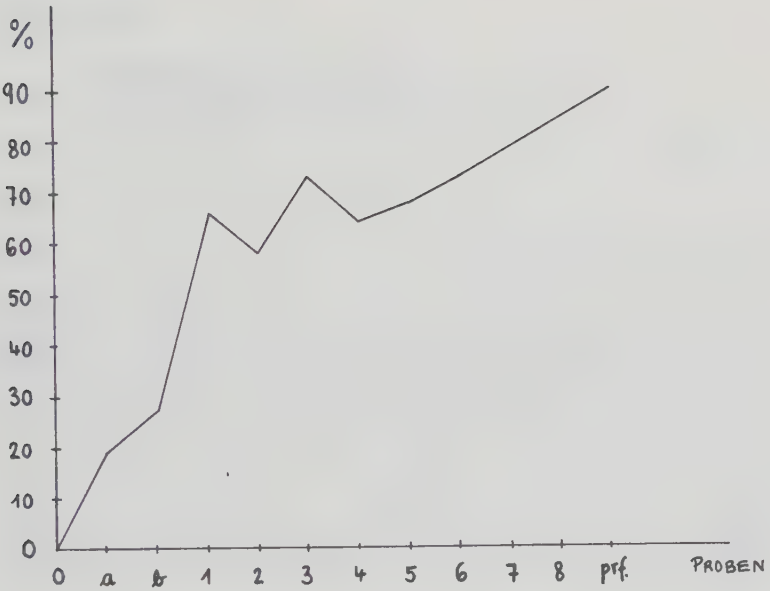


Abbildung 4: prozentuales Verhalten der Konzentration der FFS

Die freien Fettsäuren erreichen bereits am ersten postoperativen Tag einen Serum-Spiegel, der um 66,6 % über der Wertbasis vor der Operation liegt.
An den folgenden Tagen hält sich dieses Niveau, um rund +/- 8 % differierend.
Der Anstieg zum praefinalen Wert beträgt 90,8 %.

II. GRUPPE II: LIGATUR DES PANKREASHAUPTGANGES MIT DUKTULÄRER GALLEINSTILLATION

1) Zur Überlebenszeit und Histologie

Eine akute nekrotisierende Pankreatitis erzielte man bei zwei Hunden (K und L). Das Mikroskop enthüllte weite Entzündungsherde, frische Nekrosen im pankreasumgebenden Fettgewebe, massive Ödeme und Peritonitis der Drüsenproben. Die einzelnen Ausführungsgänge waren deutlich ausgeweitet.
Der Hund K überlebte genau 44 Stunden, der Hund L überstand nur 24 Stunden.

Einen weniger foudroyanten Verlauf erlebte man beim Hund M: er hielt fünf Tage durch.
Sein histologischer Pankreasbefund wies ein ausgeprägtes Ödem und entzündliche Infiltrationen des peripankreatischen Fettgewebes auf.

Bei den übrigen Tieren (N,O,P,Q) traten nur minimale Entzündungszeichen auf. Mäßige Ödembildung, leichte Dilatationen der Ausführungsgänge und geringe Hyperämie ließen eine Überlebenszeit von 15-19 Tagen zu.
Bei der Langzeitbeobachtung dieser Hunde fiel die merkliche Abnahme der sichtbaren Fettpolster auf: Gewichtsreduktion um ca. 30 %.

2) Gesamtlipide

	0	a	1	2	3	4	5	6	7	8	9
K.	418	319									
L	562	507									
M	798	656	860	840	793	689	673				
N	620	598	647	637	637	727	739	——	554	611	554
O	545	565	725	693	576	561	652	——	569	605	678
P	592	631	658	607	568	525	525	——	553	716	678
Q	502	354	426	561	——	545	465	612	——	415	397

	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	prf
K											
L											
M											594
N	520	547	563	——	555	522	436				436
O	618	579	584	——	570	521	541	544			550
P	——	771	699	——	617	579	567	——	535	544	462
Q	——	271	314	——	462	497					561

Tabelle 5:
Gesamtlipidwerte in mg/100 ml Serum

	0	a	1	2	3	4	5	6	7	8	9
%	o	-1o,2	14,9	15,6	11,4	5,7	5,7	6,o	-3,3	1,5	-o,2

	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	prf
%	-1,4	6,3	6,6	——	-4,6	-8,4	-5,1	-5,8	-7,3	-5,9	-9,9

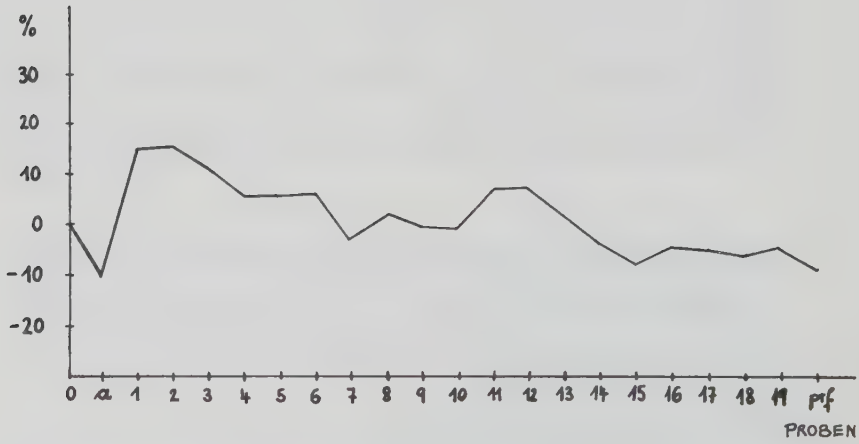


Abbildung 5: prozentuales Verhalten der Gesamtlipidkonzentration

Die Gesamtlipide bleiben an zwei postoperativen Tagen um 15 % erhöht, um dann während der folgenden Tage kontinuierlich abzufallen. Der praefinale Wert liegt rund 10 % unter dem praeoperativen Ausgang. Die Differenz der aufeinanderfolgenden Tageswerte beträgt in keinem Fall mehr als 10 %.

3) Cholesterin

	0	a	1	2	3	4	5	6	7	8	9
K	71,3	58,9									
L	111,2	111,2									
M	159,8	161,8	179,7	197,9	194,1	137,8	107,2				
N	82,6	76,6	97,8	87,6	82,5	125,9	142,1	——	129,6	160,1	150,7
O	134,4	149,8	195,5	197,9	140,1	130,6	164,1	——	153,0	——	163,2
P	146,9	159,1	168,8	143,5	127,8	134,2	139,7	——	149,9	153,0	——
Q	121,1	76,2	98,2	119,3	——	126,5	111,0	——	107,0	98,9	85,4

	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	prf
K											
L											
M											75,7
N	127,7	131,5	187,7	——	160,1	149,9	127,5				124,4
O	177,5	163,2	117,1	——	108,5	100,0	106,0	102,5			108,5
P	175,5	167,2	141,3	——	116,3	110,3	112,0	122,3	106,9	106,9	92,2
Q	70,0	56,0	58,6	——	80,2	98,2					125,0

Tabelle 6:
Cholesterinwerte in mg/100 ml Serum

	0	a	1	2	3	4	5	6	7	8	9
%	o	-4,1	25,4	26,4	15,2	11,o	19,1	——	14,1	16,3	12,7

	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	prf
%	16,5	9,6	6,8	——	-1,6	-2,9	-2,5	-4,8	-9,5	-9,5	-1o,4

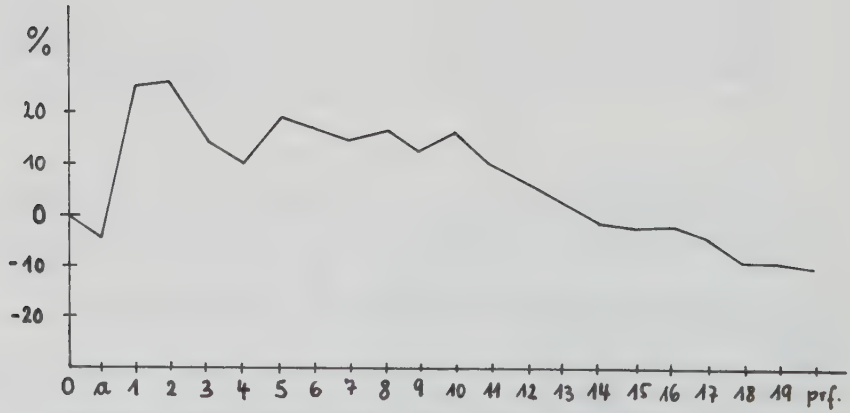


Abbildung 6: prozentuales Verhalten der Cholesterinkonzentration

Ähnlich den Gesamtlipiden erreicht die Konzentration des Cholesterins im Serum an den ersten zwei postoperativen Tagen einen durchschnittlichen Zuwachs um 25,9 %.
Gegen Ende zu nimmt die Cholesterinkonzentration konstant ab. Der praefinale Abfall beträgt -10,4 %.

4) **Neutralfett**

	0	a	1	2	3	4	5	6	7	8	9
K	6o,2	57,2									
L	73,o	54,4									
M	54,4	54,4	71,6	81,6	173,2	74,4	78,7				
N	88,7	65,8	61,7	134,5	157,3	134,5	133,2	——	88,8	98,8	91,7
O	58,7	51,6	136,1	229,1	7o,2	28,6	28,6	——	——	——	12,9
P	37,2	21,5	53,o	232,1	4o,2	86,o	86,o	——	94,6	173,5	253,9
Q	45,8	38,7	51,6	121,9	——	1o6,o	1o8,9	98,9	91,7	81,7	78,8

	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	prf
K											
L											
M											93,1
N	87,4	55,9	32,9	——	28,6	4o,2	27,2				1o3,2
O	1o7,5	143,2	225,o	——	187,8	148,o	16o,5	——			144,8
P	144,9	121,8	146,1	——	11o,4	111,8	114,6	1o8,9	——	——	77,4
Q	——	48,7	48,7	——	58,7	86,o					1o3,1

Tabelle 7:
Triglyceridwerte in mg/100 ml Serum

	0	a	1	2	3	4	5	6	7	8	9
%	o	-18,o	24,1	167,2	84,2	43,6	45,4	65,3	53,3	97,6	83,o

	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	prf
%	89,2	54,5	89,o	——	61,o	61,3	68,2	82,1	——	——	74,4

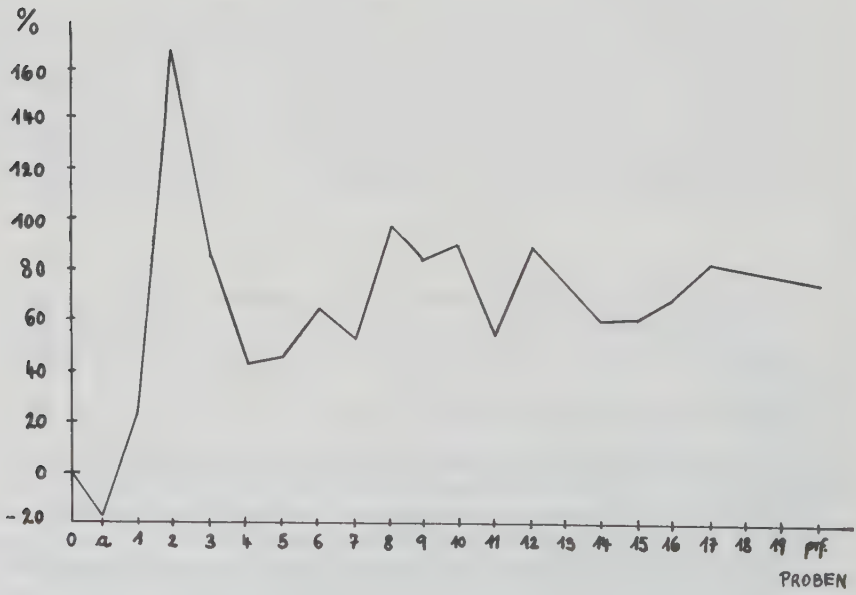


Abbildung 7: prozentuales Verhalten der Neutralfettkonzentration

Auch das Neutralfett steigt an den ersten zwei Tagen post operationem steil an: bis zu 167,2 % am zweiten postoperativen Tag.
Vom dritten Tag bis zum praefinalen Wert (74,4 %) hält sich die Triglyceridkonzentration um rund +70 %.

5) unveresterte Fettsäuren

	0	a	1	2	3	4	5	6	7	8	9
K	o,767	o,395									
L	o,627	o,234									
M	o,985	o,234	1,169	1,132	o,814	1,241	1,119	——			
N	1,445	o,291	1,571	o,793	1,179	1,309	2,949	——	1,221	1,315	o,739
O	1,071	o,262	1,469	——	——	1,469	o,622	——	o,733	1,483	o,616
P	o,781	o,659	o,664	o,936	o,756	o,97o	o,181	——	——	o,446	1,265
Q	1,071	1,545	o,976	1,297	——	o,674	——	1,2o6	1,2o6	1,oo5	1,4o8

	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	prf
K											
L											
M											o,199
N	——	1,315	o,527	——	o,7o6	——	1,822				1,185
O	1,213	——	1,4o8	——	o,738	o,822	o,5o7	1,o22			o,638
P	1,o89	1,621	o,693	——	——	1,oo8	o,315	o,823	——	o,876	1,o15
Q	——	o,492	o,954	o,873	1,o99	——					o,876

Tabelle 8:
Werte der unveresterten Fettsäuren in mVal/1000 ml Serum

	0	a	1	2	3	4	5	6	7	8	9
%	o	-46,3	21,3	7,8	-4,9	17,5	26,3	25,2	9,3	1o,5	4,5

	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	prf
%	19,6	18,5	-7,1	-9,4	-12,1	-5,o	-8,4	-4,3	——	-9,1	-18,8

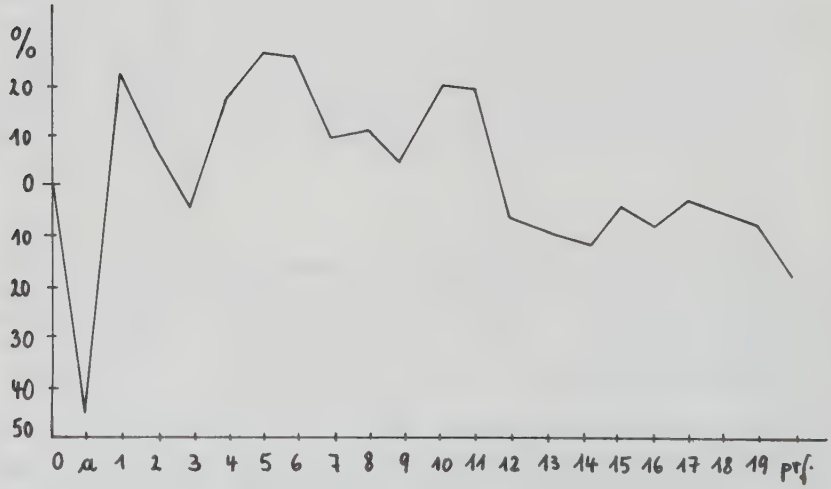


Abbildung 8: prozentuales Verhalten der Konzentration der FFS im Serum

Die Konzentrationsverminderung vom ersten zum dritten Tag, der folgende Anstieg zum fünften Tag, der Abfall zum neunten Tag, ein erneuter Zuwachs bis zum elften Tag prägen das Verhalten der FFS in der ersten Hälfte der Überlebenszeit.

Ab dem elften Tag bleiben die FFS im Minus.

Der praefinale Abfall beträgt -18,8 %.

D. D I S K U S S I O N

GRUPPE I: Pankreatitis mit Nekrosen

1) OPERATIONSTAG (5,6,7,12,14,15,16,17)

Man registriert am Operationstag einen Abfall bei den Gesamtlipiden (-9,35 %) und beim Cholesterin (-7,7 %).

Erklärungen:
Die Gesamtlipide werden durch die Abnahme eines oder mehrerer ihrer drei Parameter Cholesterin, Neutralfett und Phospholipoide bestimmt. Cholesterin wird möglicherweise erhöht verbraucht zur Synthese von Steroidhormonen (Gluko-, Mineralokortikoide, Androgene) als Antwort auf den Streß des Operationstraumas. Die zirkulierende und in der NNR gespeicherte Cholesterinmenge könnte dem plötzlichen Bedarf nicht mehr genügen.

Das Neutralfett verhält sich mit der unbedeutenden Zunahme von +2 % unauffällig.

Anders die auf kleinste Stoffwechseländerungen sofort ansprechenden unveresterten Fettsäuren mit einer Zunahme um 23,75 %. Sie deuten hin auf einen überhöhten Ausstoß an lipolytisch aktiven Hormonen wie Adrenalin und ACTH.

2) DIE TAGE NACH DER OPERATION BIS ZUM TODE
(5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17)

Nach drei Tagen der Konstanz (Gesamtlipide mit 4,4 % etwas über, Cholesterin und Triglyceride mit 0,6 % und 3,1 % unwesentlich unter der praeoperativen Norm) treten am vierten Tag die ersten Veränderungen auf.
Auch die freien Fettsäuren zeigen längere Zeit ein konstantes Niveau (vier Tage), das indes mit 66,1 % stark über dem Ausgangswert liegt.

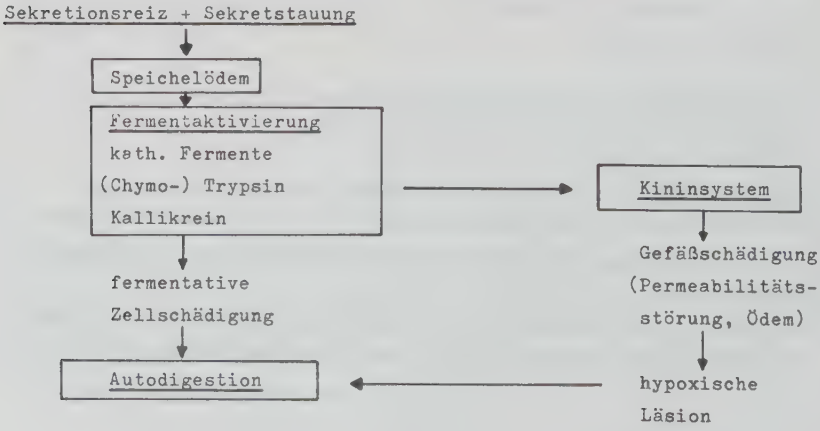
Diese Erhöhung könnte bedingt sein durch

eine Resistenzphase bei tagelangem Streß (Wundheilung, pankreatischer Entzündungsprozeß, Infekte). Es werden weiter hormonal (Kortikoide!) unveresterte Fettsäuren freigesetzt.

den Hungerzustand (mangelnde Nahrungszufuhr und unzureichende Nahrungsausnutzung: Pankreasenzyme fehlen wegen Gangunterbindung). Das lipotrope Hormon und das "Hungerhormon" Glukagon stimulieren die Lipolyse. (Glukagon ist möglicherweise vermindert wirksam durch progredienten α-Zellen-Untergang).

die Einschränkung bzw. den beginnenden Ausfall der Insulinproduktion. Durch die ödematöse Aufquellung und Permeabilitätsstörungen der nutritiven Gefäße dürfte die metabolische Versorgung der Langerhanns´schen Inseln empfindlich gestört werden. Damit fällt Insulin als einziges lipolysehemmendes und lipogenetisches Hormon praktisch weg. FFS werden kaum mehr zu Depotfett resynthetisiert und bleiben im Serum stark erhöht.
Durch den Insulinausfall wird der Glukose-Eintritt in die Zelle verhindert, eine wesentliche Energiequelle kann nicht genutzt werden. Als regulativer Ausweg werden wiederum lipolytische Hormone aktiviert.

Ab dem dritten/vierten Tag post operationem dürften autodigestive Vorgänge das Verhalten der Lipide mitbestimmen.



Dieses Schema entwarf M.NAGEL in Anlehnung an BECKER und DOERR über die Pathogenese der autodigestiven Pankreatitis (9). Es wurde etwas vereinfacht.
Folgende Vorgänge könnten sich abspielen (5,9,10,11,13):
Infolge der Pankreasgewebsschädigung (Speichelödem, verschiedenste Pankreaszell-Reize: OP-Trauma, Toxine) tritt eine Kininaktivierung ein. Trypsin und Chymotrypsin (=Kininogenasen) greifen zudem geschädigtes, nekrotisches Pankreasgewebe direkt an: Lipase und Elastase werden frei und führen zu neuen Nekrosen.
Alle aktivierten Enzyme können hämatogen metastasieren. Somit vermag die Autodigestion das Parenchym des Pankreas und anderer Organe wie auch das Fettgewebe (intrapankreatisches, Peritoneum, Mesenterium, subcutanes) zu erfassen.
Die cholesterin- und phospholipoidhaltigen Zellmembranen werden aufgelöst, aus den Fettzellen gespeicherte Triglyceride in die Blutbahn geschwemmt (10).

Dafür sprechen:
der histologische Befund:
Nekrosen des Parenchyms und des intra- wie peripankreatischen Fettgewebes.

das stete Anwachsen des Gesamtlipidstatus:
praefinal +31,4 %

die kontinuierliche Zunahme des Cholesterins:
praefinal +46,3 %

der steigende Triglycerid-Spiegel:
praefinal +81,9 %

Auf die großenteils beim Fettzellen-Untergang freigewordenen Triglyceride könnte die aktivierte Lipase wirken; es entstünden FFS (10).

Dafür spricht
die Zunahme der unveresterten Fettsäuren:
praefinal +90,8 %

In welchem Maße praefinal gesteigerte Lipolyse oder unzureichend ermöglichte β-Oxydation (Hypoxie, Acidose, anaerobe Endphase) an dieser Erhöhung der FFS beteiligt sind, läßt sich quantitativ nicht ermitteln.

GRUPPE II: Pankreasödem

1) OPERATIONSTAG (5,6,7,8,11,12,14,15,16,17)

Bei allen vier Meßparametern zeigte sich während der Operation ein Abfall gegenüber der praeoperativen Norm: Gesamtlipide (-10,2 %), Cholesterin (-4,1 %), Neutralfett (-18 %), FFS (-46,4 %).

Erklärungen:
Die Abnahme eines oder mehrerer ihrer drei Meßvariablen Cholesterin, Neutralfett und Phospholipoide kennzeichnet das Verhalten der Gesamtlipide.

Das chirurgische Operationstrauma stimuliert die Produktion von Kortikoiden.
Die Biogenese dieser Steroidhormone läuft über das Cholesterin. Eine plötzlich erzwungene Mehrproduktion von NNR-Hormonen - regulatorisch nicht sogleich kompensierbar - könnte den erhöhten Cholesterinverbrauch deuten: Cholesterinsenkung.

Auf den gesteigerten Energiebedarf haben sich Triglyceride und unveresterte Fettsäuren noch nicht eingespielt. Unter dem Eindruck des offensichtlichen Energiedefizits verbrennt der Körper vermehrt Fett. Aufgrund der schnellen Umsatzrate vermindert sich das Serumniveau der freien Fettsäuren prozentual in stärkerem Maße als ihre Vorstufen, die Triglyceride.

2) DIE POSTOPERATIVEN TAGE

a) Erster Tag nach der Operation (5,6,7,12,13,14,15,16,17)

Alle vier Parameter sind am ersten postoperativen Tag angestiegen: Gesamtlipide (+14,9 %), Cholesterin (+25,4 %), Triglyceride (+24,1 %), unveresterte Fettsäuren (+21,3 %).
Sie demonstrieren eine Stoffwechsellage der Gegenregulation.
Der neue Energiebedarf fordert:
-eine Erhöhung des Gesamtlipidniveaus (Chol./Trigl./Phosphol.)
-vermehrte Cholesterinsynthese
-gesteigerte Lipolyse: verstärkte Bereitstellung an Triglyceriden und unveresterten Fettsäuren.

Ob bei der hohen mechanischen Belastung der Pankreasgänge (Galleinstillation unter Druck) die Blut-Sekret-Barriere durchbrochen wurde (13), und Gallensalze an der postoperativen Cholesterinerhöhung partizipieren, erscheint möglich, ist quantitativ jedoch nicht beurteilbar. Makroskopisch konnte man jedenfalls die gallige Anfärbung des Pankreas eindeutig feststellen, mikroskopisch erschienen geweitete Ausführungsgänge.

b) Die weiteren Tage (5,6,7,12,14,15,16,17)

Gerade bei der langen Überlebensdauer (bis zu 19 Tage) und den geringen Entzündungszeichen übernehmen bestimmte Hormone die treibende Stoffwechselrolle.
Die Dominanz der Kortikoide steuert die katabole Stoffwechselsituation. Nach der schnellen Erschöpfung der KH-Reserven (15) und ungenügender Nahrungsaufnahme beherrschen Proteo- und Lipolyse das Stoffwechselbild.

Das Gesamtlipidniveau sinkt ab dem zweiten postoperativen Tag konstant von +15,6 % auf praefinal -9,9 %.

Die Cholesterinwerte belegen die Richtigkeit der Gesamtlipidmessung. Sie nehmen vom zweiten postoperativen Tag an kontinuierlich ab: von +26,4 % auf praefinal -10,4 %.

Ursache könnte sein
die chronische Stimulation der NNR.
Sie führt zu permanenter Kortikoidausschüttung und steigendem Cholesterinverbrauch. Es könnte mehr Cholesterin entnommen werden als produziert wird.
Auch die mangelnde Cholesterinzufuhr durch Nahrung ist zu bedenken.

Die Beurteilung der Triglycerid- und FFS-Werte:
Die Kortikoide stimulieren die Lipolyse und sind Insulinantagonisten. Eine mögliche Einschränkung der Insulinproduktion (Pankreasödem) könnte die lipolytische Wirksamkeit dieser katabolen Hormone noch verstärken. Zudem befinden sich die Tiere in einer ausgeprägten Hungerphase, in der wiederum hormonal (LPH beispielsweise) die Fettreserven angegriffen werden.

Dafür spricht:
Ab dem zweiten postoperativen Tag hält sich der Triglycerid-Spiegel um durchschnittlich +70 % bis zum Ende = Zeichen der Lipolyse.

Vergleicht man nun diese Glyceridämie mit den Werten der FFS, fällt auf:
Die unveresterten Fettsäuren sind im Serum nicht in diesem Umfang vermehrt. Vielmehr bleiben sie vom zweiten bis zum elften postoperativen Tag nur um durchschnittlich +12,2 % erhöht, um sich an den folgenden Tagen im leichten Defizit zu halten und praefinal auf -18,8 % abzusinken.

Erklärung:

Die erhöhten Stoffwechselumsetzungen gehen mit gleichermaßen erhöhtem Energiebedarf (=ATP-Verbrauch) einher. Allein jede Desaminierung im Harnstoffzyklus fordert bei der Glukoneogenese 3 ATP.
Als Kompensation der gehemmten Glykolyse wird die Enzymkette der β-Oxydation maximal stimuliert werden müssen. FFS werden vermehrt verbrannt. Da die Umsetzung der FFS (rund 2 min.) schneller läuft als die Bereitstellung und Aufspaltung der Triglyceride, sind einerseits die FFS kaum erhöht, gegen Ende zu eher etwas erniedrigt, andernteils die erhöhten Angebote an Triglyceriden nötig, um den Bedarf an aufgespaltenen Fettsäuren zu stillen.

Das weitere Schicksal der unveresterten Fettsäuren ist untrennbar mit der Proteolyse verknüpft. Das Acetyl-CoA der β-Oxydation kann ohne Oxalacetat nicht verwertet werden = Stimulation der Proteolyse.

Das Entscheidende an diesen Vorgängen ist, daß sie auf Kosten der Körpersubstanz ablaufen: zu 50 % Eiweißabbau über Muskulatur- und Gewebeeinschmelzung, zu 50 % Lipolyse über Depotfettabbau (15).

Daher wird auch die von mir beobachtete Gewichtsreduktion von 25-30 % verständlich.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Pankreasödem und Pankreasnekrose sind das anatomische Substrat der akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung.
Diese beiden Formen können sehr verschiedene Ausdehnungen haben und ließen sich einmal durch Ligatur des Pankreashauptganges, zum anderen mit zusätzlicher Galleinstillation induzieren.
Trotz gleicher Methodik zeigten die Hunde individuelle Reaktion des Stoffwechsels und der Histologie: Vielfalt der Ätiologie.

Bei der Auswertung dieser Arbeit galt der histologische Befund als übergeordnetes Kriterium. Auf solcher Grundlage ließen sich folgende Ergebnisse festhalten:

1. Beide Versuchsmethoden (Ligatur/Galleinstillation des Pankreashauptganges) riefen foudroyante nekrotisierende Pankreatitiden hervor. Drei Tiere überlebten nur 24-44 Stunden.

2. In der Gruppe I bewirkte die Ligatur bei sechs Hunden eine akute Pankreatitis mit histologisch gesicherten Nekrosen im Pankreasparenchym und umliegenden Fettgewebe.
Die Tiere überlebten fünf Tage.

Das Verhalten der einzelnen Meßgrößen in Gruppe I:

a) Gesamtlipide:
stetes Anwachsen zum praefinalen Wert von +31,4 %

b) Cholesterin:
kontinuierliche Zunahme zum Endwert um 46,3 %

c) Triglyceride:
ab dem dritten postoperativen Tag eine Erhöhung des Triglyceridspiegels (praefinal +81,9 %)

d) unveresterte Fettsäuren:
nach viertägiger Konstanz bei +66,6 % praefinale Zunahme von +90,8 %

3. Ligatur des Pankreashauptganges und zusätzliche Galleinstillation (Gruppe II) erzeugte bei fünf Hunden wechselnd ausgeprägte Pankreasödeme und -hyperämie mit leichten Entzündungszeichen.
Pankreasnekrosen sind irreversibel, Ödeme der Bauchspeicheldrüse indes noch rückbildungsfähig und die leichtere Erkrankung.
Die Tiere überlebten wesentlich länger: durchschnittlich 15 Tage.

Die Messungen ergaben:

a) Gesamtlipide:
gleichmäßiger Abfall zum praefinalen Wert von -9,9 %
b) Cholesterin:
Die Konzentration nimmt bis zum Ende um 10,4 % ab.
c) Neutralfett:
Vom zweiten postoperativen Tag bis zum Ende hält sich die durchschnittliche Triglyceridkonzentration bei +70 %.
d) unveresterte Fettsäuren:
Ab dem elften postoperativen Tag bleiben die freien Fettsäuren unter 0 % im Minusbereich. Der praefinale Wert liegt bei -18,8 %.

Wahrscheinlicher Todesfaktor dürfte hier mehr die generelle Erschöpfung aller Resistenzkräfte gewesen sein.
In diesem Zusammenhang fiel die allgemeine Gewichtsabnahme um ca. 30 % auf.

L I T E R A T U R

1)	THANNHAUSER	Lipidoses Grune & Stratton, New York u. London 3rd Edit.
	Referiert: EGGSTEIN	Med. u. Ernährg. 2, 1 (1961)
2)	ZÖLLNER	Dtsch. med. Wschr. 84, 389 (1959)
3)	EGGSTEIN	Klin. Wschr. 44, 267 (1966)
4)	HOWORTH GIBBARD MARKS	Clin. chim. Acta 14, 69 (1969)
5)	SIGENTHALER	Klin. Pathophysiologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 1. Auflage
6)	KEIDEL	Kurzgef. Lehrb. d. Physiologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 2. Auflage 1970
7)	ZOLLINGER	Pathologische Anatomie Bd. 1 Georg Thieme Verlag Stuttgart 3. Auflage 1971
8)	ZOLLINGER	Pathologische Anatomie Bd. 2 Georg Thieme Verlag Stuttgart 2. Auflage 1969

9) NAGEL
Metabolisch bedingte Pankreatitis
in: Pankreaserkrankungen
F. K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York
38 (1969)

10) SCHMIDT
CREUTZFELD
Fermentaktivität und Pankreatitis
in: Pankreaserkrankungen
F. K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York
79-86 (1969)

11) HESS
Die chronische Pankreatitis
Aktuelle Probleme der Chirurgie Bd. 6
Verlag Hans Huber Bern Stuttgart

12) KARLSON
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag Stuttgart
7. Auflage 1970

13) WHITE
Pancreatitis
Edward Arnold LTD London
4, 61-78 u. 6, 101 (1966)

14) BÜNTE
Der Energiehaushalt chirurg. Pat.
Bruns´Beiträge zur klin. Chirurgie
Urban & Schwarzenberg Verlag München
216, 577-585 (1968)

15) BÜNTE
Die künstliche Ernähr.
Med. Monatsschrift 22. Jahrgang
9, 389-393 (1968) u. 10, 439-443 (1968)

16) RAPOPORT
Med. Biochemie
VEB Verlag Volk u. Gesundheit Berlin
3. Auflage

17) REIN-SCHNEIDER — Physiologie des Menschen
Springer Verlag Berlin-Heidelb.-New York
15. rev. Auflage

18) SCHETTLER — Innere Medizin Bd. 2
Georg Thieme Verlag Stuttgart
127-128 (1970)

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. med. G. Hegemann, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, danke ich für die Erlaubnis, daß ich in seiner Klinik die Untersuchungen zu dieser Arbeit durchführen durfte.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. B. Husemann für die Überlassung des Themas und die Ratschläge, die er mir bei der Durchführung der Versuche erteilte.

Dank auch Herrn H. Kraus vom Stoffwechsellabor der Klinik, der mir bei der methodischen Ausführung des experimentellen Programms stets hilfreich zur Seite gestanden hat, und der Abteilung Tierstall für ihre freundliche Unterstützung.

L E B E N S L A U F

Am 28. September 1948 wurde ich als erstes Kind des Finanzangestellten Georg Herzog und seiner Ehefrau Betty, geb. Hofmann, in Lauf an der Pegnitz geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich im Herbst 1959 in das Realgymnasium Nürnberg ein, wo ich im Juli 1968 mit dem Abitur erfolgreich abschloß.

Seit dem Wintersemester 1968 bin ich an der Universität Erlangen immatrikuliert. Ich legte hier im August 1969 die naturwissenschaftliche, im März 1971 die ärztliche Vorprüfung ab.

Am 8. August bestand ich an der Universität Erlangen die ärztliche Prüfung (1974).

Offsetdruck-Fotodruck
J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990